

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

303

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Hubert BATIER

Né le 29 janvier 1911, à Limoges.

**Etude de la Bactériophagie
dans le traitement
des Colibacilloses**

Président : M. BEZANÇON, Professeur.

PARIS

JOUVE & C^{ie}, EDITEURS
15, Rue Racine, 15

—
1937

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Hubert BATIER

Né le 29 janvier 1911, à Limoges.

**Etude de la Bactériophagie
dans le traitement
des Colibacilloses**

Président : M. BEZANÇON, Professeur.

PARIS

JOUVE & C^{ie}, EDITEURS
15, Rue Racine, 15

1937

I. — PROFESSEURS

Physiologie	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	POLONOVSKI.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Robert DEBRÉ.
Pathologie médicale et générale	BRUMPT.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	ABRAMI.
Anatomie pathologique	CHEVASSU.
Histologie	ROUSSY.
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive	HARVIER.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée	LAIGNEL-LAVASTINE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	FIESSINGER.
	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GULLAIN.
	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	FUNCK Pathologie chirurgicale.
BARIETY Pathologie médicale.	GALLIARD Parasitologie.
BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.	GASTINEL Bactériologie.
BERNARD (Etienne) Pathologie médicale.	DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
BEZANÇON	
..... (unsnf) Hydrologie.	GAYET Physiologie.
BOULIN Pathologie médicale.	DE GENNES .. Pathologie médicale.
BULLIARD Histologie.	GIROUD Histologie.
CATHALA Pathologie médicale.	HAGUENAU Pathologie médicale.
CHEVALLIER.. Pathologie médicale.	HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
COSTE Pathologie médicale.	HAZARD Pharmacologie.
DOGNON Physique.	HUGUENIN Anatomie pathologique.
FEY Urologie.	JOANNON Hygiène.



II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL... Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LEVY .. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.

MM.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS... Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE.. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHTER Physiologie.
 SANNIB Chimie biologique.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIERS Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.
 ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.

MM.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 PHILIBERT ... Bactériologie.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.
 ALAJOUANINE.
 AUBERTIN.
 BRULE.
 CHABROL.
 CHIRAY.
 DONZELOT.
 DUVOIR.
 LIAN.
 PASTEUR-VAL-
 LERY-RADOT.
 SÉZARY. } Clinique médicale.

MM.
 BASSET.
 BROCO.
 CADENAT.
 GATELLIER.
 HEITZ-BOYER. Clinique chirurgicale.
 MOURE.
 QUENU.
 SCHWARTZ.
 VELTER.

MM.
 ECALLE.
 LE LORIER.
 LEVY-SOLAL. } Clinique obstétricale.
 METZGER.

V. — CHARGES DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé.
 LEDOUX-LEBARD
 PHILIBERT, agrégé
 RUPPE
 WEIL-HALLÉ

Education physique.
 Radiologie clinique.
 Microbiologie.
 Stomatologie.
 Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MON PERE ET A MA MERE

*Dont l'affection et le dévouement
m'ont permis de mener avec succès
mes longues études médicales.*

A MA FEMME

*En témoignage de ma profonde af-
fection.*

A MON FRERE

*Qui m'a montré la voie de la réus-
site.*

A LA MEMOIRE DE MA COUSINE

*En souvenir de l'affection dont elle
m'a entouré.*

A MES PARENTS, A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BEZANÇON

Membre de l'Académie de Médecine.

Professeur de Clinique Médicale.

Commandeur de la Légion d'Honneur.

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

*Hommage respectueux de ma re-
connaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. BASSET

Médecin de l'Hôpital de Limoges.
Professeur suppléant à l'Ecole de Médecine.

Qui m'a fait l'honneur de me communiquer ses observations personnelles pour la réalisation de ce travail dont il est l'inspirateur.

Je lui adresse ici mes sincères remerciements pour les conseils qu'il a bien voulu me donner.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE DOCTEUR LOUSTE (in memoriam)

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR HEITZ-BOYER

MONSIEUR LE DOCTEUR CHIRIE

MONSIEUR LE DOCTEUR DUVOIR

LIMOGES :

MESSIEURS DOCTEUR DESCAZALS, DOCTEUR BOUR-
GUIGNON, DOCTEUR MARCLAND, DOCTEUR BAZERT,
DOCTEUR VIOLET, DOCTEUR BASSET

INTRODUCTION

Le Bastériophage qui lors de la découverte de D'HÉRELLE laissait envisager un horizon étendu d'ordre thérapeutique a tenu ce qu'il promettait. Des savants de tous les pays ont contribué par leurs recherches et leurs études à étendre le champ d'action de cette merveilleuse découverte.

Nul ne peut contester maintenant les effets thérapeutiques du bactériophage dans le traitement de multiples infections par des germes microbiens et des colibacillooses dans le cas qui nous intéresse.

Si depuis, la découverte de D'HÉRELLE a fait de grands pas en avant, il est certain qu'il existe encore des causes d'échec, contre lesquelles il importe de remédier.

Dans ce travail nous apportons des observations que nous avons recueillies au cours de plusieurs années et suivies pendant longtemps très régulièrement. Ces observations démontrent non pas l'efficacité absolue et constante du bactériophage mais nous le montre comme un agent curatif très actif, préférable à tous les autres principes thérapeutiques.

CHAPITRE I.

LE BACTERIOPHAGE

Historique.

En août 1916, sur un sujet adulte atteint de dysenterie grave à bacille de Shiga, en traitement à l'hôpital Pasteur, d'HÉRELLE prélève journallement une dizaine de gouttes de ses déjections qu'il introduit dans un tube de bouillon. Après une nuit d'étuve, il filtre l'émulsion des déjections. Il ajoute une dizaine de gouttes de ce filtrat dans du bouillon, ensemencé au préalable avec le bacille dysentérique.

Durant toute l'évolution de la maladie, tous les tubes, préparés chaque jour de la même manière, donnèrent une culture normale de bacilles dysentériques. Mais un jour, le tube de bouillon, additionné comme d'habitude de filtrat resta stérile; renseignement pris, le malade présentait une amélioration notable et il ne tarde pas à entrer dans la phase de guérison.

En ajoutant quelques gouttes du tube devenu stérile à une émulsion de bacilles de Shiga provenant d'une culture jeune et en plaçant le tout une di-

zaine d'heures à l'étuve, il obtient le même phénomène qu'auparavant. Cette action se continuait indéfiniment en se servant chaque fois du dernier tube et au lieu de s'atténuer, devenait plus puissante à chaque passage.

Le principe existant dans les déjections et se reproduisant aux dépens des bacilles de Shiga en les lysant, se comportait comme un microbe filtrant, parasite des bactéries. Il appelle ce microbe : « le bactériophage », le phénomène de dissolution bactérienne qu'il provoque étant le phénomène de bactériophagie.

Cependant avant d'HÉRELLE, TWORT en 1915 avait constaté sur des cultures de staphylocoques obtenues par ensemencement de lymphé vaccinale de veau, la présence de plages d'allures gluantes, vitreuses qu'on pouvait reproduire sur des colonies jusque là normales. Mais si ce phénomène rappelle celui de la bactériophagie, on voit cependant que sur ces plages, les bactéries y sont fragmentées mais non détruites. C'est alors à un phénomène de bactérioclasie que nous avons à faire et non de bactériophagie.

GRATIA a cru donner la preuve de la similitude des deux phénomènes, celui de TWORT et celui d'HÉRELLE, en annonçant qu'il avait réussi à isoler de la pulpe vaccinale un principe qui provoquait le phénomène de bactériophagie avec toutes ses caractéristiques, tel que d'HÉRELLE l'avait décrit.

Seul, d'HÉRELLE réussit grâce à des travaux et des déductions remarquables à mettre au clair le phénomène de la bactériophagie.

*
**

Le phénomène de bactériophagie.

Le phénomène de bactériophagie consiste dans la destruction des germes microbiens. Lorsque cette destruction a lieu dans le laboratoire in vitro elle prend le nom de lyse microbienne. Comment s'effectue la lyse microbienne ?

On ensemence deux tubes de colibacilles, on les met à l'étuve jusqu'à obtention d'un trouble manifeste. On garde l'un comme témoin et on ajoute au deuxième, quelques gouttes d'un bactériophage actif. Remis à l'étude 3 à 4 heures après, il se clarifie de façon complète. Cependant, on n'obtient pas toujours une lyse aussi nette; elle est précédée parfois de phases alternées d'éclaircissement et de troubles; mais en général, la lyse est obtenue en 24 ou 48 heures; parfois on ne l'obtient qu'au bout de 8 à 10 jours.

*
**

Préparation du bactériophage.

Comment peut-on isoler le corpuscule bactériophage ? On le peut, grâce à la propriété qu'il a de filtrer à travers les bougies les plus serrées. Dans le laboratoire, un matériel réduit et assez peu coûteux suffit pour obtenir du bactériophage.

On a besoin de milieux de cultures, d'une trompe

à vide avec son manomètre et de bougies de porcelaine. Par économie, il sera préférable d'employer des bougies pouvant subir la régénération au moufle à la température du rouge cerise. On prendra des bougies L 3 de Chamberland, imperméables à toutes les bactéries.

HAUDUROY a adopté l'appareil suivant : un gros tube de verre de 45 mm. de diamètre ouvert à l'une de ses extrémités, possède à mi-hauteur une tubulure latérale de 4 à 5 centimètres de long. Une bougie entourée de coton à l'extrémité supérieure est introduite dans le tube qui est ainsi hermétiquement clos. On stérilise l'appareil à l'autoclave à 120° pendant 20 minutes.

On verse dans la bougie le liquide à filtrer, on relie la tubulure latérale à la pompe à vide et on cherche à obtenir une pression de quelques centimètres de mercure. En cinq minutes, on obtient plusieurs centimètres cubes de filtrat au fond du tube.

Cet appareil est à recommander à cause de sa simplicité et de son prix très bas. Ce qu'il faut surtout surveiller pour la fabrication du bactériophage c'est le bon état des bougies, bien les régénérer au four à moufle et vérifier leur intégrité totale dans l'eau sous pression.

Cependant les corpuscules bactériophages peuvent être adsorbés par la bougie et nous avons alors un filtrat ultra-stérile. On emploie alors des ultrafiltres; le plus employé est le sac de collodion, membrane spongieuse, percée d'un grand nombre de canalicules

ramifiées, invisibles au microscope. On stérilise ces ultrafiltres sous vapeur d'alcool.

Notre milieu organique urines ou selles d'où nous voulons retirer le bactériophage devra être ensemencé sur bouillon ou eau peptonée stérile et porté à l'étuve 12 à 24 heures. En général, la culture obtenue est trop épaisse pour être portée directement sur la bougie, on aura donc soin au préalable de pratiquer une première filtration grossière. Si le milieu de culture est limpide, cette opération n'est plus nécessaire.

Si les souches que l'on a dans son laboratoire sont actives vis-à-vis du microbe du malade 48 heures suffisent pour obtenir la lyse in vitro. Si le bactériophage n'est pas très virulent, on est obligé d'attendre une huitaine de jours parfois. On a obtenu ces souches, en ajoutant à 3 tubes de bouillon où se trouve une culture de 24 heures du microbe qu'on veut lyser, respectivement une goutte, 1 cc, 2 cc du filtrat, un 4^e tube servant de témoin. On laisse ces 4 tubes à la température de 20°, celle du labo en général, pendant 12 à 15 heures. Au bout de ce laps de temps, on lit le résultat : le tube témoin est nettement trouble, quant aux 3 autres, ils peuvent être tous clairs si on a isolé un principe très actif ou bien plus ou moins troubles si le bactériophage est peu actif ou alors aussi troubles que le tube témoin; c'est qu'alors il n'y a pas de bactériophage.

Avec ces souches, on fait la même opération dans 4 tubes dont un témoin jusqu'à obtention d'un prin-

cipe lytique en quantité suffisante pour appliquer un traitement.



Cependant, s'il y a des cas où l'on obtient une lyse complète et rapide, nous donnant un bactériophage très actif, il y en a d'autres où il persiste dans les tubes un léger trouble, indiquant une virulence légèrement atténuée. *Comment faire pour exalter cette virulence ?* Voici comment procède D'HÉRELLE : à son avis, la virulence d'un bactériophage est susceptible de s'exalter par passages successifs dans des émulsions de la bactérie sensible; quand l'ensemencement sur gelose a montré qu'il existait un bactériophage actif dans l'émulsion en bouillon, on filtre cette émulsion sur terre d'infusoires, puis sur bouillon. On prépare une émulsion faiblement louche de la bactérie vis-à-vis de laquelle le bactériophage s'est montré actif et on y introduit 4 à 5 gouttes du filtrat. Après séjour de 24 heures à l'étuve à 32°, on filtre cette deuxième émulsion à la terre d'infusoire, puis sur bougie et on introduit 4 à 5 gouttes de ce nouveau filtrat dans une troisième émulsion légère de la bactérie. On continue les passages jusqu'à obtention d'un filtrat très limpide, en prenant soin de vérifier la virulence à chaque passage.

Si en général l'exaltation de la virulence d'un bactériophage peu actif est assez aisée et que certains bactériophages sont d'emblée très virulents, d'autres le sont après 2 ou 3 passages et à certains même

il faut 10 à 20 passages pour obtenir la dissolution totale des bactéries d'une émulsion normale.

ELIAVA a été obligé de faire des passages journaliers pendant 4 mois pour arriver à obtenir une exaltation suffisante pour que la bactériophagie soit totale. Il faut éviter que la bactérie ait le temps d'acquérir de la résistance. Il faut effectuer les passages à une température peu élevée (30°). A cette température, la bactérie réagit vite; il faut donc limiter le contact le temps juste suffisant pour que le corpuscule ait le temps de se multiplier et assez court pour que les bactéries ne puissent par accoutumance acquérir la résistance. Il faut faire 2 passages par jour, un le matin et un le soir.

*
**

Cependant s'il est possible d'exalter la virulence d'un bactériophage peu actif, il faut savoir qu'il existe des causes occasionnant l'atténuation ou même parfois la disparition de la virulence d'un bactériophage.

1° D'abord, *les solutions antiseptiques* qui agissent diversement sur le Bactériophage le détruisant ou seulement l'inhibant plus ou moins totalement et plus ou moins rapidement selon sa virulence; d'après DAVISON le bactériophage est détruit si l'on additionne à 4 cc de filtrat, 1 cc de soude normale. L'alcool peut détruire le principe lytique en un temps plus ou moins long, la trypaflavine et la glycérine anhydre le détruisent également, mais ce sont

les sels de quinine et ses dérivés qui agissent le mieux contre le bactériophage; il faudra les proscrire ainsi que tous les antiseptiques généraux et locaux lorsqu'on entreprendra un traitement par le bactériophage.

2° *L'action de la chaleur* est intéressante à étudier. L'exposition à une température élevée est une cause d'atténuation de la virulence. GRATIA et JAUMAIN ont publié des expériences d'où il semblait ressortir que les diverses races de bactériophages étaient détruites à des températures fort différentes : un staphylo-bactériophage était inactivé à 61°, tandis qu'un coli-bactériophage ne l'était pas encore après 30 minutes d'exposition à 65°.

3° *Alors que le radium* est sans action sur le bactériophage, les rayons ultra-violets le détruisent.

4° *Si le temps* n'influe pas toujours sur l'atténuation ou la disparition du principe lytique, il existe des cas où ce facteur doit être pris en considération. Si les bactériophages de fortes virulences sont peu influencés (d'HÉRELLE a conservé pendant 6 ans avec toute leur virulence deux coli-bactériophages) ceux de faibles virulences le sont très fortement. Le principe lytique est soit complètement détruit, soit tellement atténué qu'on le perd, en voulant l'exalter, aux 2 premiers passages.

C'est ASHESHOV qui a le premier signalé que certains bactériophages, pouvaient perdre très rapidement leur virulence; un Flexer-bactériophage qu'il

avait isolé, de virulence très forte cependant, était déjà considérablement atténué après 2 mois de conservation en ampoule scellée.

Enfin, nous disons que le bactériophage est floculé par les acides. Le corpuscule bactériophage a besoin pour conserver intacte toute sa virulence d'un milieu alcalin; la réaction optimum est $\text{Ph} = 7,6$ à $7,8$. ELIAVA et POZERSKI ont constaté qu'un Shiga-bactériophage était détruit par un séjour de 24 heures dans des milieux de Ph inférieur à $2,5$ et supérieur à $8,4$.

Il faudra donc surveiller et même modifier si c'est nécessaire la réaction du milieu (urines, contenu intestinal) où se portera l'activité du bactériophage. Ce milieu doit être fortement alcalinisé, on y arrivera en administrant du bicarbonate de soude au malade; le mode d'emploi dépendra de l'endroit où l'on veut faire agir le bactériophage.

Pour arriver à obtenir un résultat lytique, nous voyons donc, qu'on est tenu d'observer certaines règles et de se méfier de certaines incompatibilités. Si l'on a soin de ne négliger aucun des facteurs exposés plus haut, nous obtiendrons un bactériophage très virulent et propre à nous donner d'excellents résultats.

*
**

Hétérotopie du colibacille.

Cependant si nous avons examiné attentivement les causes d'exaltation et d'atténuation de la virulence d'un bactériophage, il existe encore un facteur

très important, qui empêche très souvent l'efficacité du bactériophage, contre un microbe donné, le colibacille dans notre cas, de s'exercer : c'est l'hétérotropie du colibacille.

Le colibacille est un des microbes les plus hétérogènes qui existent.

Ce fut ESCHERICH qui, le premier l'isola en 1885. Il se trouve à l'état permanent dans l'intestin de l'homme associé avec d'autres germes microbiens avec lesquels il vit en symbiose. FISCH a montré dans une série de travaux comment, malgré le nombre et la variété des agents défensifs, le colibacille pouvait vaincre quelquefois les résistances qui lui sont opposées, franchir la muqueuse intestinale et passer dans le sang.

Au microscope, le colibacille se présente sous la forme d'un bâtonnet court et épais, soit ovale, soit rond, de 1 à 5 μ de long avec des cils. Le colibacille se développe dans tous les milieux mais son milieu de prédilection est l'eau peptonée; sur bouillon, il ne donne qu'un trouble et sur gélose des colonies grisâtres. D'odeur fécaloïde, il ne liquéfie pas la gélatine mais coagule le lait et réduit le rouge neutre.

Son Ph se trouve en 7,4 et 7,8; si le coli se trouve en milieu acide il perd toute sa virulence qui au contraire, comme nous l'avons dit plus haut est maximum dans les milieux alcalins. Le colibacille contient des toxines que VINCENT H. a isolées, elles sont au nombre de deux : l'endotoxine qu'on trouve dans les cultures vieilles et l'exotoxine dans les cultures

jeunes. L'agglutination du colibacille est obtenue par certains sérums et surtout par ceux des malades infectés par des germes de la même race que le colibacille.

FISCH admet le polymorphisme du colibacille qui peut prendre l'aspect en chaînette du streptocoque. Il peut même se transformer en entérocoques et pneumocoques. A quoi est dû ce changement de forme ? on ne le sait pas exactement, on ne peut qu'incriminer le changement de PH.

Comment se fait-il que le colibacille qui est un hôte normal de l'intestin puisse devenir pathogène ? En examinant 5 échantillons d'urine infectée, provenant d'individus atteints de pyélonéphrites, d'HÉRELLE a constaté qu'il s'agissait non pas du colibacille seul mais d'une culture mixte coli-bactériophage dans laquelle le colibacille était doué d'une forte résistance sans être pour cela réfractaire; la lutte se poursuivait dans l'organisme.

TOMASELLI, dans le cas de cystite simple sans aucune lésion rénale a vu qu'il n'existait dans la vessie qu'une culture ultrapure de colibacille, le bactériophage était absent. Il pourrait, dit-il, y avoir là un procédé de diagnostic d'une lésion rénale. Ce microbe résistant au bactériophage, comment l'organisme pourrait-il avoir quelque pouvoir sur lui ? car les expériences réalisées in vitro ont montré qu'un microbe, résistant au bactériophage, l'est également à la phagocytose.

Le colibacille se trouve toujours associé dans

l'intestin à d'autres germes microbiens et il est toujours doué de résistance lors de son isolement. Comment peut-on lui faire perdre cette résistance acquise ? C'est ce que nous verrons ultérieurement. L'espèce colibacille est une espèce très changeante, la plus hétérogène de toutes les espèces bactériennes et chaque souche possède des caractères particuliers.

Comme a dit d'HÉRELLE, jusqu'au jour où on aura réussi à isoler une race de bactériophage poly-virulente, il sera toujours nécessaire de préparer pour chaque cas particulier un auto bactériophage en faisant agir une race de bactériophage de collection, préalablement reconnue virulente pour le bacille du malade.

CHAPITRE II

HYPOTHESES POSSIBLES SUR LA NATURE DU BACTERIOPHAGE

Maintenant que nous avons étudié le principe de la lyse microbienne et les propriétés du bactériophage, il serait intéressant de connaître exactement la nature intime des corpuscules bactériophages. On a proposé des quantités d'hypothèses qui peuvent être ramenées à trois seulement.

1° *La bactériophagie serait dûe à la présence d'un principe chimique étranger à la bactérie qui subit la lyse.*

2° *La bactériophagie serait dûe à un principe chimique ou vivant, provenant de la bactérie qui subit la lyse.*

3° *La bactériophagie serait dûe à un principe vivant étranger à la bactérie.*

Voici donc quelles sont les trois hypothèses émises que nous allons étudier dans leur ordre respectif.

*
**

1° En 1920, KABESHIMA a émis l'hypothèse qu'il existe dans l'intestin des animaux un catalyseur provenant des leucocytes et qui provoquerait la dissolu-

tion des bactéries en activant une proenzyme normalement renfermée dans ces bactéries.

Cette hypothèse ne peut pas être admise, car comment imaginer ce principe catalyseur transformant la substance bactérie en substance catalyseur. Il se produirait une chose c'est que ce principe ne pouvant se reproduire s'éliminerait rapidement au cours des passages successifs.

*
**

2° Cette hypothèse admet 3 solutions que nous allons examiner à tour de rôle.

Il s'agit d'un principe anormal inerte. BORDET et CIUCA admettent que la lyse subit une viciation nutritive aboutissant à une lyse sous l'influence d'un produit sécrété par les leucocytes et explique la continuité de l'action en supposant que cette viciation est héréditaire. Ils injectent à diverses reprises dans la cavité péritonéale d'un cobaye une culture de colibacilles. Quelques heures après la dernière injection, ils prélèvent une certaine quantité de l'exsudat péritonéal et y constatent la présence d'un principe lyso-gène pour colibacille.

On a démontré que cette hypothèse est fausse, car si le principe lytique résidait dans les leucocytes, on devrait le trouver dans le sang. D'HÉRELLE a essayé d'isoler un principe bactériophage de la couche leucocytaire qui surmonte le caillot de coagulation du sang de chevaux fournissant le sérum antidysentérique. Il lui a été impossible d'y déceler la présence d'un principe lysant les bacilles dysentériques.

L'expérience de BORDET et CIUCA fut sans doute accidentelle. Le principe bactériophage se trouve toujours dans l'intestin et à la faveur de l'irritation causée par l'injection de bactéries, il a pu franchir les parois intestinales et pénétrer dans le péritoine. La meilleure preuve est que BORDET et CIUCA qui annonçaient la publication d'expériences semblables n'ont jamais publié de résultats analogues.

Il s'agit d'une autolysine normale. Beaucoup d'auteurs, GILDEMEISTER, DA COSTA CRUZ entre autres, ont été partisans de cette hypothèse se basant sur le fait qu'on trouve des souches bactériennes renfermant un principe bactériophage. Ce fait n'est nullement en contradiction avec l'hypothèse de la nature vivante du bactériophage, car la nature nous offre d'innombrables exemples de symbiose. En outre, l'autolyse, n'est jamais aussi rapide, ni la clarification aussi grande que dans le phénomène de d'HÉRELLE, elle ne se reproduit jamais aux dépens des microbes jeunes. Enfin, en mettant dans des ampoules scellées une émulsion de staphylocoque, sans qu'il y ait alors intervention de principe étranger, on obtient une autolyse complète. L'expérience montrant que le principe bactériophage n'est pas une autolysine normale, alors l'hypothèse autolytique de la bactériophagie se trouve exclue.

Hypothèse d'un principe vivant existant normalement dans les bactéries. Seul BAIL et ses élèves ont été les partisans de cette théorie. Ils nient, malgré les preuves formelles apportées par d'HÉRELLE, qu'un

corpuscule bactériophage ait des virulences multiples, soutenant le mélange de bactériophages différents. Du moment que l'expérience démontre que le principe bactériophage ne peut être contenu dans une bactérie normale, cette théorie se trouve infirmée aussi bien que la précédente.

*

**

3° C'est la théorie de d'HÉRELLE, qu'il a toujours soutenue avec succès, en apportant les preuves formelles de ce qu'il avançait.

Il existe un ensemble de caractères nous permettant de classer l'être en question dans la catégorie des êtres vivants ou des êtres inertes. Or le corpuscule bactériophage possède ces caractères au complet.

Il possède le pouvoir d'assimilation en milieu hétérogène. Le bactériophage est un être autonome qui emprunte au milieu extérieur les substances qu'il transforme en substances homogènes par rapport à la sienne propre. Il suffit que le corpuscule grossisse ou se multiplie dans un milieu hétérogène pour qu'on puisse en conclure avec certitude qu'il possède le pouvoir d'assimilation.

Il possède de plus le pouvoir d'adaptation, faculté d'opposer une réaction spécifique aux variations de conditions du milieu. On peut arriver à l'habituer à lyser un germe nouveau, à ne pas être détruit dans un milieu acide ou antiseptique où il serait tué du premier coup, si on ne l'y adaptait graduellement, il s'adapte enfin à l'action du sérum anti-bactériophage.

Le corpuscule bactériophage arrive à s'adapter à des températures dans lesquelles la bactérie a succombé.

Enfin, il possède la faculté de multiplicité, corollaire du pouvoir d'assimilation et celle de la variabilité; chaque souche de corpuscule bactériophage a des caractères propres, attaque des cultures microbiennes avec une virulence propre à chaque souche et chacune présente des résistances particulières à l'action des agents physiques ou chimiques.

D'après l'étude de tous les arguments fournis par d'HÉRELLE, nous voyons bien que le corpuscule bactériophage, être infravisible, parasite des bactéries est un « ultravirus vivant » puisqu'il possède tous les caractères qui font qu'un être est rangé dans la catégorie des êtres vivants à savoir pouvoir d'assimilation et d'adaptation et les 2 corollaires : faculté de multiplication et variabilité des caractères. Ce n'est plus une hypothèse, c'est une certitude et nous rejetterons toutes les autres solutions émises pour nous rattacher entièrement à l'hypothèse de d'HÉRELLE.

CHAPITRE III

LE BACTERIOPHAGE DANS LA NATURE CHEZ L'ETRE SAIN ET L'ETRE MALADE

Où se trouve le bactériophage ? C'est ce qui va faire l'objet de ce chapitre. Il est établi par l'expérience qu'il existe dans l'intestin de chaque individu une race de bactériophage qui vit en symbiose avec la souche de colibacille présente dans l'intestin de cet individu. Cette race de bactériophage possède des caractères spéciaux et des virulences diverses et variables.

*
**

Chez l'homme sain, le bactériophage se trouve dans son intestin. D'HÉRELLE, pendant un an, prélève chaque quinzaine un échantillon des déjections d'un homme en parfaite santé. Il trouve 17 fois un principe actif contre le colibacille et plusieurs fois aussi un principe actif contre d'autres espèces bactériennes, SHIGA, FLEXNER.

Nombre d'auteurs dont DUMAS, DEBRÉ et HAGUENEAU ont confirmé la présence de bactériophages dans le contenu intestinal.

S'il y a des cas où d'HÉRELLE n'a pas pu mettre en

évidence le bactériophage c'est que la méthode qu'il employait devait être défectueuse et cela parce que le colibacille est une espèce très hétérogène. L'inactivité du filtrat vis à vis d'une souche de cette bactérie, ne signifiait pas que le bactériophage était absent mais que cette souche n'était pas sensible. Le bactériophage se trouve donc dans l'intestin de tout homme en bonne santé où il végète aux dépens du colibacille et peut-être même d'autres microbes de l'intestin.

Mais est-ce que le bactériophage existe chez le fœtus ou bien s'implante-t-il après la naissance ? On sait que le contenu intestinal du fœtus est aseptique, mais dès les premières heures de la naissance commence une phase d'infection qui dure jusqu'au quatrième jour. VEDRENNE, dans un travail concernant la recherche du bactériophage chez le nourrisson n'a pu constater la présence de bactériophages actifs contre le colibacille et le bacille dysentérique jusqu'au quatrième jour. Le bactériophage n'est apparu que du quatrième au septième jour après la naissance.

Chez les animaux la présence de bactériophage intestinal est beaucoup plus facile à déceler que chez l'homme, car la virulence n'est plus limitée au colibacille mais s'étend aux bacilles dysentériques et paratyphiques. Cela s'explique par le fait que les animaux par leur genre de vie sont beaucoup plus exposés à l'ingestion de bacilles divers. Pour appuyer cette hypothèse nous voyons que chez l'animal vivant la virulence du bactériophage n'existe la plu-

part du temps que pour le colibacille. Le crottin du cheval contient un bactériophage actif contre le colibacille et le bacille dysentérique. En examinant les déjections de divers carnivores, de poules et de pigeons on trouve un principe actif qui lyse les germes coli, typhiques et dysentériques.

*
**

Les recherches précédentes avaient été faites sur des êtres en bonne santé, mais que se passe-t-il si nous faisons des recherches sur la présence possible du bactériophage dans des organismes malades. Les recherches ont surtout été faites sur les typhiques et des dysentériques.

Nous voyons lors d'une fièvre typhoïde qu'à la période de début et à celle d'état nous ne trouvons pas de traces de bactériophages dans les selles. Mais arrive la défervescence, le bactériophage apparaît, persiste tant qu'elle dure et disparaît avec la guérison. S'il y a rechute le principe lytique revient.

Donc nous voyons qu'il y a lutte entre la bactérie et le bactériophage. Au début et à la phase d'état, la bactérie prend le dessus sur le bactériophage qu'elle détruit mais si le bactériophage est vainqueur à son tour, c'est alors la période de défervescence; son rôle accompli, la guérison obtenue, le bactériophage a disparu. A chaque infection qui se produit dans l'intestin, la virulence du bactériophage présent s'exalte contre l'agent de cette infection qui présente lui-même une résistance plus ou moins grande au pou-

voir lytique. Il y a donc lutte entre la bactérie et le bactériophage et c'est de l'issue de cette lutte que dépendra le sort du malade. Si la bactérie l'emporte, le malade succombe et l'on ne trouve pas de trace de bactériophage.

BECKERICH et HAUDUROY ont constaté la présence d'un bactériophage virulent pour le bacille typhique dans des hémocultures négatives. HAUDUROY ensuite a étudié le passage du bactériophage dans la circulation au cours d'une fièvre typhoïde. Ses études ont porté sur les hémocultures négatives et positives; dans les premières faites à la dernière période de la maladie, il met en évidence un bactériophage lysant le bacille d'Eberth au bout d'un ou deux passages, tandis qu'il en faut sept ou huit pour isoler un principe actif dans les deuxièmes.

Le bactériophage joue donc un rôle primordial dans la thérapeutique des maladies. En faisant le graphique de son développement et de son activité, on peut reproduire facilement toute l'évolution de l'affection.

*
**

Toutes les matières qui sont exposées à la contamination par des déjections quelconques possèdent du bactériophage.

On a constaté la présence du bactériophage dans les eaux de rivière, de fleuve, de puits et toute sorte d'eau stagnante. La terre arable souillée par le fumier en renferme. Même l'eau de la mer peut par-

fois en contenir. D'HÉRELLE a constaté que l'eau de mer en contenait surtout près des côtes et bien davantage près des villes. Même remarque pour l'eau des fleuves ou des rivières qui traversent des agglomérations, eau qui se trouve davantage souillée dans la ville qu'à sa sortie, à cause du déversement des eaux des égouts. A Limoges, nous avons remarqué une fréquence de colibacilloses, il y a trois ans, au moment des travaux d'adduction d'eau.

Le bactériophage est doué d'une résistance égale à celle des spores bactériennes, ce qui lui permet de survivre à la plupart des conditions dans lesquelles il se trouve placé. Sa petitesse en outre lui permet d'être entraîné dans des terrains imperméables aux autres bactéries.

CHAPITRE IV

QUELQUES METHODES DE TRAITEMENT DES COLIBACILLOSES

L'infection colibacillaire est la plus fréquente en urologie et son traitement en est difficile. En effet, ses modalités cliniques et anatomiques sont nombreuses, selon son intensité, la localisation, selon les lésions antérieures de l'appareil génito-urinaire et selon la résistance du malade.

La bactériophagothérapie n'est pas la seule méthode de traitement; la thérapeutique est très variée, richesse d'ailleurs plus apparente que réelle. Elle comprend d'abord un traitement général, régime lacté ou lacto-végétarien, diurétique; il faudra assurer l'hygiène de l'intestin en obtenant l'évacuation parfaite du contenu intestinal. Cependant cette thérapeutique ne peut pas entraver directement le développement des germes microbiens dans l'organisme. Dans ce but, on emploiera les antiseptiques urinaires ou agents chimiques.

1. *Chimiothérapie.*

Les agents chimiques les plus usités sont le collargol, des dérivés de l'urothropine et l'examéthylène

tétramine corps qui libère son formol en milieu acide. Éliminé par le rein, le formol est mis en liberté quand l'urine est acide. Mais bien souvent ce corps est irritant si son emploi est prolongé. On peut employer aussi le bleu de méthylène, l'huile goménolée et des dérivés du mercure comme le mercurochrome.

Deux expériences personnelles nous montrent le manque d'efficacité des antiseptiques urinaires. Dans la première, on prend des urines de malade non traité, mises à l'étuve pendant 24 heures. On apprécie le louche formé par comparaison avec un tube témoin. On prend plus tard, des urines de la même malade ayant reçu pendant plusieurs jours de l'uroformine en milieu alcalin et 0 g. 20 de bleu de méthylène. La culture est aussi importante.

Dans la deuxième onensemence le colibacille dans deux tubes. Dans le tube A on met quatre à cinq gouttes d'une solution aseptique de bleu de méthylène à 2 % et on met à l'étuve. Dans le tube B on ajoute le même nombre de gouttes de la même solution. Par transparence, nous voyons que les deux tubes ont le même aspect et le même dépôt.

Si ces antiseptiques n'ont pas un grand effet curatif, leur emploi n'est pas sans danger. Car s'ils occasionnent la mort des microbes ce n'est pas sans léser les tissus, ce qui permet aux agents pathogènes encore vivants de produire une nouvelle infection à la moindre occasion. D'autre part, il y a un bien plus grave inconvénient. Si l'on n'obtient pas la guérison

complète, on obtient tout au moins une amélioration mais alors la souche des microbes qui ont résisté à l'action des antiseptiques a pris une virulence bien plus forte qu'auparavant, d'où possibilité d'une infection ultérieure plus grave que la précédente.

Mais si on se trouve en présence d'une colibacillose avec lésion rénale, une pyélonéphrite aiguë avec un très mauvais état général persistant malgré le régime et l'administration d'antiseptiques on a alors recours au cathétérisme urétéral dont il faut reconnaître que les succès sont nombreux et probants; si l'on met des sondes à demeure avec des lavages répétés du bassinnet, on obtient alors une chute thermique rapide et pour ainsi dire définitive.

2. *Vaccinothérapie.*

Dans le but d'exciter les réactions de défense de l'organisme on peut ingérer ou injecter soit des cultures microbiennes atténuées par différents procédés, soit des substances hétérogènes.

Ce qu'on cherche dans la vaccinothérapie c'est à obtenir une immunité active par formation d'anticorps dans le sang. On peut injecter des souches microbiennes de même nature que les microbes de la maladie contre laquelle on lutte, déterminant ainsi une réaction de défense, de tout l'organisme.

Si nous admettons la spécificité des vaccins et étant donné le polymorphisme du colibacille, on doit penser que le vaccin le plus actif est celui qui est préparé avec le germe même du malade, dans ce cas

alors, on fera des auto-vaccins. Cependant, il faut reconnaître qu'il se produit quelquefois des variations des souches microbiennes et de celles des cultures, de plus le traitement est onéreux, aussi s'adresse-t-on le plus souvent aux stock-vaccins. Là aussi, nous nous trouvons en face d'une difficulté, c'est que aussi virulent que le stock-vaccin puisse être, il restera très souvent une race de microbes qui ne sera pas attaquée d'où amélioration passagère mais pas de guérison définitive. Les différentes voies de pénétration des vaccins sont :

1° *La voie intra-veineuse.* Cette médication employée dans certaines formes graves de l'infection est à peu près abandonnée du fait de l'intensité des réactions générales.

2° *La voie buccale* assez employée maintenant est absolument inoffensive et ne s'accompagne d'aucune réaction. Agit sur l'intestin, point de départ de l'infection. HERTZ-BOYER fait remarquer l'importance de cette vaccination dans le syndrome entéro-rénal. Pour lui, il faut soigner « l'usine à poisons » qui est l'intestin.

3° *La voie sous-cutanée* fut très utilisée; elle donne moins de réaction que la voie intra-veineuse. Quelquefois on obtient d'assez bons résultats, mais ils sont inconstants. STROMINGER reconnaît que les résultats n'ont pas correspondu à ses espoirs.

4° *La voie urinaire.* C'est par cette voie qu'on obtient les meilleurs résultats. Il faut introduire direc-

tement le vaccin dans le bassin et la vessie; cependant lorsqu'il est en contact avec l'urine, il perd une partie de son efficacité.

3. *Sérothérapie.*

Cette méthode n'est pas employée, car il y a peu de sérums qui sont propres à être appliqués dans le traitement des colibacilloses. Cependant VINCENT a préparé un sérum anticolibacillaire polyvalent dont il a éliminé les matières albuminoïdes inutiles et génératrices de shock. CHEVASSU a obtenu avec ce sérum des résultats excellents dans la grande majorité des cas; il dit que lorsqu'ils sont imparfaits c'est qu'il existe dans le parenchyme rénal des altérations anatomiques trop considérables ou qu'au niveau des voies excrétrices, des lésions s'opposent à un drainage suffisant des urines infectées.

En résumé, les résultats obtenus par la vaccinothérapie sont loin d'être concluants, quelques améliorations parfois assez sensibles mais pas de guérison définitive, ni de stérilisation des urines. On ne peut jamais dire à l'avance quel sera le résultat de l'application du vaccin.

A quoi sont dûs ces échecs ? Ils sont dûs à ce que les anticorps formés dans l'organisme ne sont pas en quantité suffisante pour compenser la faible virulence et acquérir une action destructrice vis à vis des microbes d'où risque d'une rechute plus grave que la première crise.

Si donc, les résultats sont satisfaisants dans l'ensemble, nous préférons à la vaccinothérapie, la bactériophagothérapie qui permet d'obtenir des guérisons définitives, comme nous le verrons par la suite, sans risque de rechute. En tout cas, la vaccinothérapie est une méthode qui ne devra jamais être appliquée seule.

CHAPITRE V

POSOLOGIE DU BACTERIOPHAGE

Observations recueillies.

Avant d'étudier des cas de bactériophagothérapie, regardons comment doit s'administrer le bactériophage et quelles seront les voies d'introduction. Il faut avoir présent à l'esprit plusieurs principes essentiels.

1° D'abord, il faut porter le bactériophage au contact le plus proche des germes qu'il doit détruire.

2° On doit avant d'appliquer le traitement, discerner quels sont les avantages ou les inconvénients que présente telle ou telle voie d'introduction.

3° On doit faire une application massive de bactériophage de façon à obtenir un effet curatif et non vaccinant qui pourrait déterminer alors une résistance de la part de certaines souches de colibacilles.

1. *L'ingestion par voie buccale.*

L'introduction du bactériophage est une méthode qui nous permet d'agir directement sur les nombreux germes qui pullulent dans l'intestin. Il peut

même franchir la paroi intestinale et se répandre dans l'organisme.

Le bactériophage n'est pas altéré par son passage dans le milieu gastrique; mais cette méthode ne nous permet pas d'agir avec beaucoup d'efficacité sur les infections qui ne sont pas localisées uniquement au tube digestif. On doit ingérer le bactériophage à jeun, avant le repas de midi, dans un verre d'eau de Vichy, dont l'alcalinité peut contrebalancer l'acidité du milieu stomacal.

II. *L'injection sous-cutanée.*

Méthode très efficace qui agit très rapidement et permet d'atteindre des foyers d'infection qu'on ne peut atteindre directement. L'injection sous-cutanée en principe ne provoque aucune réaction, tout au plus une rougeur à l'endroit de la piqûre, quelques frissons et sueurs.

Cette méthode ne doit être employée qu'en dernier ressort, car elle peut exalter ou créer des anti-phages et provoquer l'antiphylaxie.

Injection en général de 2 à 3 cc; jamais plus de trois piqûres et il ne doit pas s'écouler plus de 48 heures entre la première et la dernière injection.

III. *L'injection intra-veineuse.*

Cette méthode qu'on a employée surtout sur l'animal pour pratiquer des expériences, ne l'est pour ainsi dire jamais en thérapeutique humaine. On peut y songer en cas de septicémie.

IV. *L'instillation vésicale.*

Elle nous permet de porter le bactériophage directement en contact avec le colibacille. Cette méthode ne détermine pas d'antiphylaxie mais doit être complétée par l'ingestion buccale et même quelquefois par l'injection sous-cutanée de bactériophage.

On instille 10 à 20 cc. à deux ou trois reprises après avoir au préalable vidé la vessie de son contenu. On recommande au malade de conserver si possible trois ou quatre heures, le liquide injecté. Lui conseiller de rester au lit pour éviter l'envie d'uriner.

Voici donc quelles sont les principales voies d'introduction et les posologies du bactériophage. Etudions-en maintenant, les effets thérapeutiques dans des observations recueillies par nos soins.

*
**

Etudions tout d'abord les 19 observations que nous avons recueillies, traitant des infections colibacillaires.

OBSERVATION I.

Mme B..., 19 ans, vient consulter le 28 décembre 1931 pour des troubles urinaires avec les symptômes habituels de cystite : dysurie, pollakiurie, pyurie. De plus la malade déclare avoir été constipée pendant de longues années.

L'examen des urines pratiqué au laboratoire le 30 décembre montre des leucocytes dans le culot et à l'examen direct, on voit des bâtonnets à bouts arrondis, le gram est négatif. On obtient en 6 heures des cultures abondantes sur

gelose, avec un voile blanchâtre. Elles virent et fragmentent la gelose glucosée au rouge neutre. On pose le diagnostic de colibacilliose.

Le 2 Janvier, la malade reçoit une injection vésicale de 10 cc. d'huile goménolée pendant trois jours. On obtient une amélioration immédiate des symptômes vite suivie de récursive. On fait alors trois jours de suite des instillations de solution à 1 % de nitrate d'argent. Comme précédemment amélioration puis récursive.

Devant l'échec du traitement chimique on décide de faire un bactériophage par la technique classique. On a une lyse complète et totale au premier passage.

Dans l'intervalle, des symptômes de grossesse se sont affirmés, gros signes sympathiques, vomissements empêchant l'ingestion de quantités suffisantes de bactériophage. Le 7 janvier, on introduit 20 cc. environ de bactériophage dans la vessie et autant dans le rectum. On a alors un arrêt immédiat des douleurs, de la pollakiurie, pyurie et les urines redeviennent limpides.

Cette malade a mené à bien trois grossesses en trois ans sans aucun autre traitement et n'a jamais eu aucun autre symptôme de colibacillurie. Cette malade revue récemment présente des urines complètement stériles.

Le 20 janvier 1932, les urines sont limpides, le culot n'a plus de leucocytes, ni germes visibles. A la culture, on trouve du staphylocoque blanc né d'une souillure de culture. Le 6 mars, même résultat. Enfin, le 20 mars on fait une expérience.

On prend le colibacille de la souche conservée, on sème dans trois tubes, l'un est témoin, l'autre contient du coli-bactériophage de d'Hérelle, le troisième du filtrat des urines de la malade. Au bout de :

	Colibacille	Colibactériophage d'Hérelle	Filtrat des urines
6 heures	+ +	+	+
10 heures	+ +	+ —	+
24 heures	+ +	+	+
36 heures	+ +	+	+ —

Donc trois mois après la disparition des accidents et malgré l'absence presque totale d'ingestion par la bouche et malgré les doses minimales ingérées, la malade conserve malgré l'absence de colibacille, un bactériophage dont la virulence est au moins égale à celle des bactériophages du commerce.

OBSERVATION II

Mlle D... 22 ans, vient consulter le 25 janvier 1932, pour douleurs au rein droit avec irradiations lombaires, pollakiurie et dysurie.

Les urines sont limpides mais sur le culot il y a présence de quelques rares leucocytes et d'enterocoques, formes probables de mutation du coli-bacille, germes bactériophago-résistants.

Début de lyse au 5^e passage, lyse complète au 15 passage.

Le 29 janvier, on commence un traitement avec des antiseptiques; malgré l'huile goménolée, l'argyrol, le nitrate d'argent on avait au point de vue urinaire aucun résultat.

On fait une instillation de 20 cc. de bactériophage dans la vessie et autant dans le rectum. Nous obtenons alors la disparition en quelques jours de tous les symptômes de colibacillose. Les urines deviennent complètement stériles.

La malade suivie pendant quatre ans n'a jamais eu une seule récurrence.

OBSERVATION III

Mme B..., 67 ans. Soignée pour épithélioma malpighien de l'urètre avec propagation à la vessie et sténose urétrale. A l'occasion du traitement radiothérapique à l'Institut du Cancer de la rue d'Ulm, la malade fait une vive réaction abdominale avec constipation ballonnement, douleurs intenses et par la suite, il y a apparition d'un syndrome de cystite avec dysurie, pollakiurie, pyurie. C'est pour ces troubles qu'elle vient consulter le 8 août 1931.

Un examen du culot des urines pratiqué le 10 août et un ensemencement, montre la présence de colibacilles. Pris par le temps, on lui fait ingérer, en une seule fois, 20 cc. de bacté-coliphage du commerce et on lui fait en même temps une instillation vésicale d'une dose égale. On a une amélioration rapide des phénomènes de cystite avec sédation progressive des phénomènes digestifs par un traitement approprié. Il persiste cependant un peu de pyurie et la malade souffre encore légèrement, elle continue à suivre son traitement à l'Institut du cancer.

Le 2 février 1932, la malade est reprise de douleurs vésicales et voit ses troubles digestifs s'installer de nouveau. Le colibacille est trouvé dans les urines. On décide de fabriquer un auto-bactériophage; sur une colonie prélevée on n'obtient aucune lyse au 6^e passage. Sur la souche conservée on prélève une deuxième colonie qui donne une lyse complète au deuxième passage. On en conclut que l'appareil urinaire est contaminé par plusieurs types de colibacilles réagissant différemment au bactériophage.

Le 3 mars, on fait un nouveau prélèvement, on isole en culture pure le colibacille puis on isole 6 colonies de colibacilles sur lesquelles on fait agir le bactériophage en gardant un témoin.

Début Avril, l'ensemble des bactériophages adaptés à ces six souches de colibacilles, lyse d'une façon jugée suffisante l'ensemble des colibacilles recueillis par un nouveau prélèvement. On fait une instillation vésicale et rectale de 20 cc. de bactériophage, plus ingestion buccale de 10 cc. Le résultat est nul. La sténose uréthrale s'accroît, des masses néoplasiques secondaires débordent dans l'abdomen, apparition de signes d'insuffisance rénale.

Sans qu'on puisse juger l'effet d'un traitement au bactériophage, la malade meurt d'anurie en Décembre 32, des suites de son cancer.

OBSERVATION IV

Mme D..., 45 ans vient consulter le 6 février 1933 pour des phénomènes de cystite : pollakiurie, dysurie et pyurie. Dans le culot des urines nous trouvons du colibacille et des polynucéaires. Cette malade qui avait été soignée auparavant par des instillations vésicales de solution de nitrate d'argent et ingestion d'uroformine avait vu ses phénomènes vésicaux douloureux disparaître mais un mois après il y avait récédive, c'est alors que la malade vient consulter.

Nous décidons de faire un traitement au bactériophage. Nous fabriquons le bactériophage par notre technique habituelle et nous avons une lyse totale au troisième passage.

Le 10 février, on instille 20 cc. de bactériophage dans la vessie et autant dans le rectum. Nous obtenons alors la disparition de la pollakiurie et de la dysurie; les urines sont claires et stériles. La malade revue trois mois après n'avait pas eu de récédive; la malade ne s'est plus fait consulter depuis.

OBSERVATION V

M. L..., 43 ans, vient consulter le 21 mars 1933, parce qu'il souffre de cystite tuberculeuse très intense, surinfectée au colibacille, Malgré le très mauvais état général du malade, on décide la fabrication d'un auto-bactériophage pour le colibacille.

On sépare trois colonies et en se servant de souche de bactérie-coliphage, on obtient une lyse partielle qui ne devient totale qu'au quinzième passage.

On fait alors le traitement habituel : instillation vésicale de 20 cc. et ingestion buccale de 10 cc. Aucune amélioration, l'état général du malade s'aggrave et il meurt le 5 avril des suites de sa bacillose.

OBSERVATION VI

Mme D..., 25 ans, vient consulter le 15 Juin 1933, enceinte

de cinq mois, présentant une pyélonéphrite subaiguë. Température irrégulière, douleurs rénales bilatérales violentes, pollakiurie, dysurie, fatigue générale extrême. Les urines sont troubles. Cette malade n'a jamais suivi aucun traitement.

Au laboratoire, un ensemencement des urines nous révèle la présence de pus et de colibacilles. On décide de faire un auto-bactériophage; nous avons une lyse au premier passage.

Le 20 juin, nous faisons une instillation vésicale de 20 cc. de bactériophage, une rectale de la même quantité et nous faisons ingérer par voie buccale 10 cc. Nous obtenons alors la disparition de la fièvre et la cessation des symptômes fonctionnels et des phénomènes vésicaux. En même temps, l'état général de la malade s'améliore notablement. Cependant il y a toujours persistance de la pyurie. Disparition spontanée de cette pyurie après l'accouchement. La malade revue régulièrement par la suite n'a jamais eu de récurrence.

OBSERVATION VII

Mme V.... 51 ans, vient consulter le 30 octobre 1933, pour cystite. Présence des troubles vésicaux atténués : pollakiurie légère, pas de dysurie et les urines sont troubles. A toujours eu de la constipation.

A l'examen du culot des urines au laboratoire et à l'ensemencement on trouve des colibacilles. Le 4 novembre, nous décidons de faire un traitement par un auto-vaccin que nous faisons ingérer à la malade le matin à jeun, Nous appliquons ce traitement pendant quinze jours avec une semaine de repos entre les deux séries.

Nous voyons alors après le traitement, rétrocéder tous les symptômes de cystite. Il se produit aussi une amélioration notable du côté de l'intestin. Les urines de la malade deviennent limpides; cette malade fut revue, pendant 2 à 3 mois, mais ne revint plus se faire visiter par la suite.

OBSERVATION VIII

Mme M..., 63 ans, vient consulter le 5 janvier 1934, parce qu'elle souffre de cystite aiguë très intense avec pollakiurie toutes les heures, dysurie et pyurie. La malade a eu des poussées de cystite très fortes et très fréquentes avec température élevée qui ont influencé vivement son état général. La malade présente depuis de longues années des symptômes d'entérocélite invétérée.

A l'examen, au laboratoire du culot des urines et après ensemencement on trouve du pus et des colibacilles. On décide de faire un traitement à l'auto-bactériophage; la lyse totale est obtenue au cinquième passage.

Le 10 janvier, instillation vésicale de 20 cc. de bactériophage et une quantité égale dans le rectum. Nous faisons ingérer en même temps 10 cc. de bactériophage.

Nous obtenons alors la disparition des phénomènes douloureux urinaires, les urines redeviennent limpides et nous avons une amélioration notable de la constipation. La malade revue régulièrement par la suite ne présentait aucune récurrence lorsque le 5 février 1936, la constipation revient; le 10 février, la malade ressent de violentes douleurs abdominales avec contracture et un point de Mac Burney très net. On fait le diagnostic d'appendicite aiguë. La malade est opérée et on trouve un appendice gangrené. L'examen révèle la présence de colibacilles.

Le 20 février, nouvelle poussée de cystite avec maintien de la constipation, cystite ayant été guérie par l'amélioration du tube digestif, grâce à l'ingestion de bactériophage. La malade n'a plus jamais eu de récurrence.

OBSERVATION IX

Mme B..., 62 ans, vient consulter le 8 mai 1934 pour des douleurs à la miction, pollakiurie et une légère hématurie terminale. On pose le diagnostic de cystite qu'on complète par une cystoscopie qui nous montre une vessie rouge et œdémateuse et une sténose du col vésical.

A l'examen, le 10 mai, au laboratoire nous trouvons du pus et des colibacilles ainsi qu'un bactériophage dans la culture.

Nous décidons de faire un traitement à l'auto-bactériophage. Cependant, malgré que nous ayons un bactériophage à la culture, nous n'obtenons la lyse totale qu'au neuvième passage. Le 13 mai, nous faisons nos applications thérapeutiques habituelles : instillations vésicale et rectale de 20 cc. Sous l'effet de ce traitement il y a une nette amélioration et nous voyons les phénomènes de cystite rétrocéder. La malade a des mictions beaucoup moins fréquentes, non douloureuses et l'hématurie terminale a disparu. Cependant peu de temps après, le 28 mai, la malade a une récurrence beaucoup moins forte et la cystoscopie nous montre une cystite du col très limitée. La sténose du col vésical n'a pas disparu.

Nous décidons alors d'envoyer la malade chez un spécialiste des voies urinaires qui lui fait une dilatation du col vésical et 5 instillations de nitrate d'argent. La malade est complètement guérie et revue régulièrement jusqu'à ce jour n'a jamais eu aucune récurrence.

OBSERVATION X

Mme G..., 35 ans, vient consulter le 5 juillet 1934, parce qu'elle a des urines troubles. La malade interrogée reconnaît avoir depuis quelque temps des mictions beaucoup plus fréquentes mais non douloureuses. Elle n'a jamais eu de troubles intestinaux accusés, ni de constipation opiniâtre. Nous portons alors le diagnostic de cystite.

L'examen au laboratoire le 8 juillet nous confirme notre idée en nous révélant la présence dans les urines de pus et de colibacilles.

Comme la cystite n'est pas aiguë, ni les phénomènes très intenses, nous faisons un traitement chimique. A partir du 10 juillet la malade est soignée par des instillations vésicales d'huile goménolée, de nitrate d'argent et l'absorption d'uroformine. Ce traitement ayant amené une amélioration

suivie presque immédiatement de rechute, nous décidons de faire un traitemnt par le bactériophage. Nous obtenons une lyse totale au troisième passage.

Le 23 juillet nous administrons 20 cc. en instillation vésicale et autant dans le rectum. Le 30, la malade n'a plus de pollakiurie et ses urines redeviennent limpides et sont complètement stériles. Cette malade revue régulièrement pendant un an, n'a jamais eu de récive.

OBSERVATION XI

Mme C..., 41 ans, vient consulter le 12 octobre 1934 parce qu'elle a des mictions douloureuses et de la pollakiurie. Cette malade a toujours été, dit-elle, constipée. Les urines sont restées claires.

Le 15 octobre nous faisons un ensemencement de ses urines, qui nous montre la présence de colibacilles.

Nous décidons de faire une thérapeutique par auto-vaccin par ingestion selon notre technique habituelle. Sous l'effet du traitement, la malade voit sa constipation s'améliorer dans des conditions appréciables, mais la colibacillose reste stationnaire, un peu moins de douleurs à la miction, moins de pollakiurie mais l'examen des urines nous prouve que les colibacilles n'ont pas disparu.

Cette malade ne se présenta plus à la consultation ultérieurement.

OBSERVATION XII

Mlle D..., 48 ans, souffre depuis de longues années déjà d'une constipation rebelle et opiniâtre. Le 28 octobre 1934, la malade a des mictions douloureuses avec légère pollakiurie diurne. Elle remarque en outre que ses urines sont légèrement troubles. Elle absorbe de l'uroformine et devant l'échec de cet essai de traitement, elle vient nous consulter le 8 novembre 1934.

Devant l'ensemble des troubles nous posons le diagnostic de cystite. L'examen du culot des urines pratiqué au laboratoire le 10 novembre, décèle la présence de colibacilles.

Nous décidons de faire un traitement à l'auto-vaccin. Le 14 novembre, nous commençons le début du traitement par ingestion buccale du vaccin. Sous l'effet de cette thérapeutique, la malade voit sa constipation disparaître et les phénomènes de cystite s'améliorer dans de notables proportions. Cette amélioration n'est que momentanée; un mois plus tard, les troubles urinaires réapparaissent, cependant moins intenses que la première fois.

La malade refuse de suivre un traitement au bactériophage et ne revint plus à la consultation.

OBSERVATION XIII

Mme M..., 28 ans, vient consulter le 5 janvier 1935, enceinte de cinq mois. La malade a une pyélonéphrite avec douleurs lombaires bilatérales, légère température, fatigue générale très marquée, constipation, pollakiurie et dysurie. La malade s'est aperçu en outre que ses urines sont troubles.

La malade déjà mère d'un enfant, a vu sa grossesse précédente compliquée d'accidents dus aux colibacilles avec pyélonéphrite. Elle ne fut pas alors soignée par nous.

Le 7 janvier, on examine le culot des urines et on fait un ensemencement : on trouve pus et colibacilles. Nous décidons de faire un traitement avec un auto-vaccin. Nous en commençons l'application le 9 janvier par ingestion buccale. Dix jours plus tard, la malade est prise de grands frissons, son état général baisse encore, perte de l'appétit, grosse élévation thermique, la température monte à 40°. Nous cessons immédiatement le traitement qui a sûrement donné cette réaction pour faire aussitôt du sérum de Vincent, la malade en reçoit 50 cc. environ.

Nous observons alors la disparition des signes généraux. Cependant nous ne pouvons continuer ce traitement, la malade le refusant. La température est alors revenue à la normale mais les signes fonctionnels persistent toujours.

Nous décidons alors le 28 janvier de faire un auto-bactériophage. Lyse microbienne totale au quatrième passage. Nous faisons l'application du traitement selon notre technique usuelle le 30 janvier. Nous notons aussitôt la disparition complète des signes fonctionnels. Un examen pratiqué nous montre la disparition complète des colibacilles dans les urines mais cependant il y a persistance de la pyurie. L'accouchement a lieu dans des conditions excellentes. Depuis lors, on note la disparition totale des troubles urinaires et la malade enceinte de nouveau six mois après, voit évoluer sa grossesse dans des conditions normales.

La malade revue régulièrement, n'a plus jamais eu aucune récidue.

OBSERVATION XIV

Mme T..., 35 ans, malade vue le 15 avril 1935 avec une pyélonéphrite au cours d'une grossesse à son sixième mois. La malade a une légère douleur bilatérale dans la région lombaire, pas de fièvre, les signes fonctionnels sont très modérés, un peu de pollakiurie, pas de dysurie, les urines par contre sont troubles.

On fait un examen du culot des urines, le 19 avril, on trouve du pus et des colibacilles.

On fait un traitement à l'auto-vaccin le 22 avril, cette thérapeutique n'apporte aucune amélioration à l'état de la malade. Nous décidons de faire un auto-bactériophage, mais la malade refuse ce traitement et termine sa grossesse dans de mauvaises conditions. La malade ne fut plus vue par la suite.

OBSERVATION XV

Mme P... 65 ans, vient consulter le 12 juin 1935 parce qu'elle a des mictions douloureuses, avec pollakiurie intense, diurne toutes les heures, et une légère hématurie terminale.

La malade a vu ses urines devenir troubles et reconnaît être atteinte de constipation invétérée depuis de longues années.

L'examen des urines pratiqué le 15 juin, au laboratoire révèle la présence de colibacilles. Nous posons le diagnostic de colibacillose urinaire.

Le 20 juin, une division d'urines démontre le bon fonctionnement des deux reins. Nous décidons alors de faire un auto-vaccin. Nous commençons le traitement le 23 juin par ingestion. En quinze jours nous voyons tous les phénomènes de cystite disparaître et la constipation est considérablement améliorée. Les urines ne contiennent plus de colibacilles.

La malade revue jusqu'au mois de janvier 1937 n'avait jamais eu de récurrence, mais à cette époque elle voit revenir sa constipation et tous les symptômes de cystite. Le colibacille est présent dans les urines.

OBSERVATION XVI

Mme V..., 25 ans, vient consulter le 7 août 1935 étant enceinte de cinq mois. Elle se plaint de troubles vésicaux très accentués; pollakiurie intense, toutes les heures, mictions très douloureuses, les urines sont troubles et grosse atteinte de l'état général avec poussées fébriles.

La malade fut traitée pendant deux ans à Paris pour tuberculose pulmonaire. On pratique le 8 Août au laboratoire l'examen du culot des urines. On fait un ensemencement et on trouve du pus et des colibacilles.

Nous décidons alors, vu l'intensité des phénomènes de ne pas essayer de traitement chimique et d'appliquer immédiatement une thérapeutique très forte par auto-vaccin et bactériophage; nous avons une lyse totale au sixième passage. Nous commençons le traitement le 12 août selon notre technique habituelle: instillations vésicale et rectale de 20 cc. de bactériophage et ingestion buccale de bactériophage et d'auto-vaccin.

Disparition immédiate des signes fonctionnels. L'état de la

malade s'améliore de jour en jour, les urines sont limpides et à l'examen se révèlent parfaitement stériles.

L'accouchement s'effectue dans des conditions excellentes et la malade revue d'une façon régulière pendant un an, ne s'est plus présentée depuis lors à notre consultation.

OBSERVATION XVII

Mme R... 30 ans, vient à la consultation le 8 novembre 1935 parce qu'elle se plaint de cystite avec pollakiurie, sans dysurie, sans douleurs lombaires; les urines sont troubles.

La malade présente une abondante leucorrhée et se soigne pour une métrite; elle est de plus sujette à de longues et fréquentes constipations. L'ensemencement des urines pratiqué le 12 novembre, décèle des colibacilles. Nous décidons alors de faire un traitement avec un auto-vaccin et un auto-bactériophage.

Nous appliquons cette thérapeutique le 15 novembre selon nos procédés usuels avec en plus, injection de bactériophage dans le conduit vaginal.

Nous obtenons alors la guérison complète de la cystite, les urines sont limpides et n'ont plus de colibacilles, de plus il y a guérison passagère de la constipation et amélioration passagère de la métrite.

Cette malade revue il y a peu de temps, n'a pas eu de récurrence quant à sa cystite.

OBSERVATION XVIII

Mlle C..., 23 ans, souffre depuis assez longtemps, d'une insuffisance hépatique avec constipation opiniâtre. Vient consulter le 10 février 1936 parce qu'elle a des mictions légèrement douloureuses et un peu de pollakiurie. Les urines sont claires.

L'ensemencement des urines pratiqué le 12 février révèle la présence de colibacilles. Nous décidons de traiter la ma-

lade à l'auto-vaccin. Nous commençons le traitement le 15 février, par ingestion d'auto-vaccin. On note une amélioration sensible, mais la constipation n'est influencée en rien. Le 23 mars, la malade a une récurrence.

Nous décidons devant l'échec du traitement à l'auto-vaccin de faire un auto bactériophage. Nous obtenons la lyse microbienne au sixième passage. Le 28 mars nous faisons une instillation vésicale de 20 cc., une quantité égale étant introduite dans le rectum.

Nous obtenons la guérison totale de la cystite, les urines sont reconnues parfaitement stériles à l'examen. En même temps, amélioration durable et appréciable de la constipation.

La malade revue récemment n'a jamais eu de récurrence.

OBSERVATION XIX

Mme D... 66 ans, vient consulter le 13 avril 1936 parce qu'elle a vu ses urines devenir troubles et qu'elle a des envies fréquentes d'uriner. Elle n'a pas de dysurie; elle se plaint depuis longtemps de constipation.

L'examen du culot de ses urines pratiqué le 16 avril, nous permet de découvrir la présence de colibacilles.

Nous faisons un auto-bactériophage; lyse au cinquième passage. La malade refusant l'instillation vésicale et rectale, nous faisons le 20 avril un traitement par ingestion buccale de 15 cc.

La pollakiurie disparaît, les urines se clarifient et un ensemencement nous les montre complètement stériles. Amélioration de la constipation, aucune récurrence depuis lors.

CHAPITRE VI.

RESULTATS THERAPEUTIQUES.

INTERPRETATION

Maintenant que nous avons fait l'exposé clinique et le mode de traitement des 19 observations que nous avons pu recueillir jusqu'à ce jour, nous allons en tirer les déductions nécessaires pour établir la proportion de succès et d'échecs que nous avons eus et voir pour quelles raisons une colibacillose urinaire a évolué vers la guérison ou a récidivé sans que nous ayons pu la traiter avec efficacité par la suite. Il y a plusieurs facteurs qu'on peut mettre en cause pour l'application d'un traitement au bactériophage avec des chances appréciables de succès.

Si nous voulons établir une statistique, nous voyons que sur 19 observations d'infections à colibacilles, nous avons eu 13 guérisons totales et définitives et 6 améliorations. Cependant, sur ces 13 succès, trois avaient été obtenus en employant seulement de l'auto-vaccin, les dix autres furent des cas guéris soit en servant d'auto-bactériophage, soit d'association auto-vaccin et auto-bactériophage.

Nous n'avons pas la prétention avec les 19 obser-

vations que nous publions dans notre travail, d'apporter des éléments parfaitement nouveaux au point de vue de la thérapeutique des colibacilloses urinaires. D'autres nous ont précédés dans cette voie et ont publié de nombreuses observations d'infections urinaires à colibacilles en se servant du principe bactériophage. ARLOING, DUFOUR, BOUVIER, SEMPÉ ont également obtenu des guérisons très rapides dans des cas de pyélonéphrites. P. ROY dans sa thèse publie neuf observations d'infections des voies urinaires avec des colibacilles ou d'autres germes microbiens; ces neuf observations nous montrent neuf guérisons sans un échec alors que sur nos 19 cas nous avons eu six améliorations et 13 guérisons seulement.

Comment expliquer ces demi-insuccès ? Il est certain que nous avons une même technique de fabrication, car nous employons les procédés les plus usuels, de plus notre posologie et notre mode d'emploi sont d'un usage très courant. Ce que nous devons prendre en considération c'est que nous avons eu à traiter des cas offrant parfois une très grande gravité; nous avons eu à faire non seulement à des cystites simples ou aiguës mais très souvent aussi à de véritables infections de l'arbre urinaire par le colibacille; de plus, un certain nombre de nos cas avaient en plus de l'infection à colibacilles des lésions formant obstacle au cours de la sécrétion urinaire.

Nous apportons un argument nouveau destiné à

montrer combien nos observations sont intéressantes. Dans la majeure partie des cas, les observations exposées ont été recueillies dans des services hospitaliers où l'on a très bien pu noter l'évolution de la maladie et l'efficacité des traitements; mais il est alors impossible de savoir si une colibacillose urinaire qui sort guérie, le sera encore un an après; une malade qui doit revenir en cas de rechute et qu'on ne revoit plus, a très bien pu se présenter dans un autre service ou même se faire traiter par un médecin en dehors de l'hôpital. Dans une maladie comme la colibacillose urinaire, qui récidive aussi fréquemment et à des intervalles très longs, trois mois d'observation sont nettement insuffisants.

Donc, les observations recueillies dans des services hospitaliers laissent planer un doute sur la possibilité de la récidive, dans les cas où elles montrent une guérison. Au contraire, les nôtres sont des observations de clientèle qu'un médecin a bien voulu avec beaucoup d'obligeance mettre à notre disposition. Ces observations furent recueillies au cours de six années de pratique médicale par un docteur s'intéressant vivement à la question que nous traitons. Les malades traitées jusqu'à la guérison furent suivies régulièrement pendant des années. Nous estimons qu'une colibacillose qui n'a présenté aucune rechute pendant des années, peut être considérée comme guérie définitivement.

Qu'est-ce qui découle de nos 19 observations au point de vue thérapeutique ? C'est en premier,

l'échec complet de la chimiothérapie. Sur nos 19 observations recueillies nous voyons que nous avons essayé 4 fois (Obs. 1, 2, 4, 10) de guérir des cystites à colibacilles à l'aide d'agents chimiques; chaque fois, nous avons essuyé un échec complet surtout dans l'observ. 2; si nous avons noté une amélioration passagère, la récédive n'a jamais mis longtemps pour s'installer à nouveau. Or, nous avons essayé notre chimiothérapie sur des cystites présentant des phénomènes atténués, réservant la médication à l'auto-vaccin ou à l'auto-bactériophage pour des formes plus aiguës ou présentant quelque autre complication de l'arbre urinaire. Le bactériophage a sur les antiseptiques usuels plusieurs avantages : la pratique a démontré son activité combien de fois plus considérable, les résultats publiés en font foi; de plus, le bactériophage est un principe anti-microbien qui n'a aucune espèce d'action sur les cellules de l'organisme. Il n'agira donc sur les lésions organiques que d'une manière indirecte en supprimant l'infection qui peut les entretenir. Au contraire des agents chimiques, le bactériophage s'attaque exclusivement au microbe, il ne mortifie pas, ni n'irrite les tissus; il ne détruit pas les cellules vivantes de l'organisme.

Nous voyons donc que nous devons proscrire les agents chimiques comme mode de traitement des infections à colibacilles lorsque celles-ci présentent un caractère quelconque de gravité.

Mais que penser des auto-vaccins, de leur valeur

thérapeutique, car sur nos 19 observations, nous en avons 9 qui furent traitées avec de l'auto-vaccin. Si nous exceptons les obs. 16 et 17 où le bactériophage fut associé au vaccin et où il nous est absolument impossible de savoir si l'auto-vaccin aurait pu à lui seul assurer la guérison, nous avons sur les 7 cas qui nous restent à étudier une seule guérison (obs. 7) et 6 échecs. Et encore, sommes-nous appelés à faire des restrictions sur ce seul cas de réussite, car la malade ne fut suivie que pendant 3 mois; aucune preuve assurée de la guérison définitive ne nous a été donnée. Les six autres cas, nous montrent, à part les obs. 13 et 14 qui furent des échecs complets, des améliorations plus ou moins grandes, vite suivies de rechute. Donc, l'efficacité thérapeutique de l'auto-vaccin est très atténuée et n'est pas comparable avec celle du bactériophage; comme preuve de ce que nous affirmons, considérons l'obs. 13 : sous l'effet du traitement à l'auto-vaccin, nous voyons les signes fonctionnels s'aggraver, la température de la malade monte à 40°. L'administration d'un auto-bactériophage amène la guérison complète et définitive, guérison déjà commencée par le sérum de Vincent. L'obs. 18 est l'exacte répétition de celle-ci.

Nous ne pouvons pas affirmer d'après les résultats des traitements à auto-vaccin que nous avons recueillis, que cette méthode est à appliquer dans les cas présentant un caractère de gravité; nos résultats ne sont pas assez encourageants pour que nous puissions préférer une seconde le vaccin à

l'auto-bactériophage qui nous a apporté des résultats patents là où le vaccin avait échoué.

Si nous avons traité des colibacilloses avec l'auto-vaccin c'est que le plus souvent nous avons adjoint cette thérapeutique à l'auto-bactériophage. Il y a un argument de commodité car au point de vue bactériologique, lorsqu'on a isolé sur gelose avec soin ses souches, ce n'est plus un travail bien compliqué que de les stériliser à la vapeur d'eau bouillante, de vérifier qu'elles ne se repiquent plus et de faire une dilution convenable. Cette thérapeutique qui ne nous engageait pas à un gros travail bactériologique avait le mérite de ne pas contrarier l'action du bactériophage et en le faisant ingérer de nous donner une chance supplémentaire de guérir nos malades.

Deux mots sur la sérothérapie que nous n'avons employée qu'une seule fois (obs. 13) en utilisant le sérum de Vincent. Les résultats furent bons puisqu'il y eut disparition des signes généraux déclanchés par l'ingestion d'auto-vaccin. Malheureusement on ne put se rendre compte du résultat final, car la malade de condition modeste a renoncé à ce traitement dispendieux.

Si le traitement au bactériophage paraît préférable aux trois autres méthodes dont nous venons de parler, il semble surtout indiqué pour toutes les affections simples de l'arbre urinaire par le colibacille; mais si à côté de ces affections nous avons une lésion beaucoup plus grave et n'ayant aucune analogie avec celles produites par le colibacille, par exemple

dans l'obs. 3 un cancer malphigien de l'urethre avec propagation à la vessie et sténose urethrale ou dans l'obs. 5 une cystite tuberculeuse, les deux lésions étant surinfectées au colibacille, le bactériophage on l'a vu alors, n'a plus aucun effet thérapeutique.

S'il y a un obstacle à l'écoulement de l'urine ou à son excrétion, on ne pourra pas appliquer un traitement au bactériophage avec des chances de succès avant que cet obstacle ne soit levé. Dans l'obs. 9 nous voyons l'échec d'une administration d'auto-bactériophage et la guérison de la cystite survenir après dilatation d'un col vésical sténosé.

Il y a de multiples facteurs d'infections colibacillaires qu'il faut déceler, quelquefois ce sera un calcul qui sans douleur, sans hématurie entretiendra la pyurie; on recherchera les pyonéphroses, les hydro-néphroses qui sont autant de causes d'infections urinaires. Une grande cause est la tuberculose rénale qui évolue souvent sous le masque de la colibacillose, l'absence de bacilles de Koch et la présence de colibacilloses rendent l'erreur inévitable au début. Mais la persistance anormale de l'infection malgré un bon traitement, le cathétérisme urétéral montrant une déficience importante d'un côté sont de gros arguments en faveur de la tuberculose rénale. Il faudra confirmer ce diagnostic par des examens bactériologiques des urines, pratiqués en série, le bacille de Kock étant rare et intermittent, on fera aussi l'inoculation au cobaye. On ne peut donc guérir une infection urinaire rebelle, à colibacilles que si l'on a découvert ce qui entretient l'infection.

Sans qu'il soit besoin de lésions aussi graves que celles dont nous venons de parler, le mauvais fonctionnement du tube intestinal, entretenant la constipation, est la grande cause des colibacilloses urinaires; on a déjà vu comment le colibacille peut passer dans la circulation sanguine et les obs. 8 et 15 nous montrent que l'on a guéri la cystite après avoir amélioré le tube intestinal. Les deux malades ont vu leur cystite récidiver de suite après le retour de leur constipation. Dans l'obs. 8 la guérison définitive est obtenue après avoir guéri complètement la constipation.

Nous savons quelles discussions ont animé les milieux scientifiques sur la nature du principe bactériophage. Nous ne prendrons parti ni pour la théorie de D'HÉRELLE qui fait du bactériophage un virus filtrant, ni pour les théories de l'école Pasteurienne classique, soutenues en particulier par la haute autorité de BORDET; nous ne nions pas l'intérêt capital de ses recherches mais nous sommes plutôt portés à suivre la théorie de D'HÉRELLE.

Nous avons fait œuvre de praticien, nous contentant d'obtenir de beaux résultats, de guérir treize de nos malades et de soulager considérablement les six autres. Cet humble travail représente au fond tout ce que nos malades nous demandent et l'argument empirique que nous apportons est le même que celui qui permet de donner de l'opium à cause de sa « *virtus quaedam dormitiva* ».

Cependant si même on estimait que le principe

bactériophage n'avait qu'une action « in vitro » et non « in vivo » (et nos observations semblent bien démontrer le contraire) il ne faut pas oublier que l'injection d'eau ou bouillon peptoné dans une cavité de l'organisme n'est pas un acte indifférent et on connaît depuis des années son action sur la diapédèse des globules blancs qu'elle facilite et sur la vitalité des tissus qu'elle augmente.

Nous voyons d'après ce travail que pour obtenir un bon résultat avec le bactériophage il faut remplir toutes les conditions que nous avons énumérées dans les chapitres précédents. Le bactériophage est un principe très actif contre les infections colibacillaires; nous allons voir en détail dans un dernier chapitre la valeur thérapeutique de l'auto-bactériophage.

CHAPITRE VII.

VALEUR THERAPEUTIQUE DE L'AUTO-BACTERIOPHAGE

Si certains auteurs, comme MICHON, préfèrent l'usage des stock-bactériophages à celui des auto-bactériophages, parce que, estiment-ils, ils rendent la méthode plus pratique, nous prendrons nettement parti contre ce point de vue. Nous apportons d'abord des arguments de principe pour expliquer nos affirmations.

Les expérimentateurs ont généralement à leur disposition, grâce à l'amabilité des laboratoires spécialisés, des souches fraîchement isolées de bactériophages; ce n'est pas le cas pour le médecin de clientèle, car souvent les produits injectés ont séjourné longtemps dans les officines. Sans doute nous savons que certains bactériophages conservent pendant des années leur virulence, mais il n'en est pas de même pour tous. On sait combien dans des ampoules scellées, les bactériophages perdent assez rapidement tout ou partie de leur pouvoir bactériophage; ces faits sont classiques, nous ne voulons que rappeler les expériences de ASHESHOV qui a dé-

montré qu'un Flexner, bactériophage, de virulence très forte, était considérablement atténué après 2 mois de conservation en ampoules scellées. Or le colibacille est un germe réagissant de façon différente suivant les types au bactériophage et nous savons que dans les urines, on rencontre souvent plusieurs de ces types.

Nous connaissons le cas où le docteur PEYRE a réussi ce tour de force de guérir un malade atteint de colibacillurie qui avait nécessité la création de 17 auto-bactériophages différents, répondant à 17 types de colibacilles infectant le malade. On n'a pas réussi le même tour de force mais nous avons cependant une de nos observations (obs. 3) dans laquelle nous avons isolé 6 bactériophages différents. Sans doute, les stock-bactériophages présentent un mélange de principes bactériophages expérimentés sur de très grand nombre de souches, mais il est facile de comprendre que si dans nos ampoules scellées quelques-uns de ces principes bactériophages quasi-spécifiques, se trouvent atténués par le vieillissement, l'action du traitement sera nulle même si quelqu'autre principe lytique reste agissant. Il suffit que avec un stock-bactériophage, deux souches restent virulentes pour qu'il y ait inévitablement récurrence.

Et même cette agression insuffisante du colibacille par le principe lytique, pourrait être théoriquement du moins, dangereuse; on sait en effet expérimentalement combien une souche microbienne in-

suffisamment attaquée par le bactériophage peut devenir résistante à l'action ultérieure d'un principe lytique beaucoup plus puissant. Cette vue de principe est confirmée par nos observations; nous rappelons que nous n'avons obtenu avec les germes isolés de nos malades que 2 fois la lyse totale et parfaite au premier passage. Il nous a fallu un nombre de passages allant de 4 jusqu'à 15 pour obtenir une lyse suffisante. Dans ces conditions là, nous nous croyons autorisés à penser que l'introduction du stock-bactériophage aurait produit une résistance spéciale du microbe et que l'adaptation « *in vivo* » du stock-bactériophage aurait été plutôt un coup de chance que la règle.

Les deux grosses objections que l'on peut faire à l'auto-bactériophage, consistent d'une part en sa lenteur de préparation, d'autre part en la possibilité d'introduire des produits qui limpides au moment où l'on s'en sert, auraient pu donner ultérieurement des cultures secondaires.

La lenteur de la préparation de l'auto-bactériophage est réelle mais il ne faut rien exagérer. On connaît la rapidité de culture du colibacille et alors on peut très bien réaliser si on a l'outillage et le personnel suffisants, deux passages par jour, quand il s'agit d'adapter un bactériophage. Dans ces conditions, on peut dire que la plupart des auto-bactériophages peuvent être livrés en 8 ou 10 jours. C'est donc, dans les seuls cas d'urgence que l'on ne pourra pas utiliser l'auto-bactériophage.

Reste la question des cultures secondaires. On sait en quoi consiste le phénomène de la culture secondaire, dans le filtrat d'un tube de bouillon soumis à la lyse, on observe immédiatement ni trouble, ni présence de microbes si la technique a été parfaite. Et cependant, si nous mettons ce tube en apparence stérile à l'étuve pendant 24 ou 48 heures, on observe l'apparition d'une culture du germe soumis à la lyse avec ses mêmes caractères bactériologiques.

On l'observe surtout dans les cas où la virulence du bactériophage est médiocre; cependant GRATIA pense qu'il s'agit d'une propriété propre à certains microbes qui en sont doués naturellement, antérieurement à l'action du bactériophage. On doit éliminer, si l'on a employé une technique correcte la possibilité de souillure du filtrat par des germes. Il s'agirait plutôt du passage à travers le filtre de microbes devenus filtrants. Ces cas sont bien connus et nous avons étudié les curieux travaux de HAUDUROY sur les formes filtrantes des microbes non filtrants.

Nous ne voulons pas insister sur ces conceptions qui ouvrent un jour si curieux sur le comportement des microbes et lers variations morphologiques que nous n'oserons pas rapprocher du cycle évolutif décrit pour les spirilles.

Nous replaçant sur le terrain pratique, il est vraisemblable ou possible que les colibacilles isolés de cultures secondaires soient pathogènes. Or, il est bien certain qu'ayant mis à l'étuve des échantillons de stock-bactériophage de différentes fabrications,

nous n'avons jamais observé de cultures secondaires. Par contre, nous devons avouer qu'au cours de nos observations nous avons eu par deux fois l'émotion de constater que les liquides récemment filtrés et dont une partie avait été déjà injectée à nos malades donnaient à l'étuve des cultures secondaires. Nous insistons cependant sur le fait que nos filtrats, lors de l'administration, étaient parfaitement limpides et que nous attachons un soin tout particulier à la vérification de nos bougies. Nous devons dire que la guérison de nos malades dans ces cas, s'est faite avec la même rapidité et simplicité que dans ceux où nous n'avions pas eu de cultures secondaires, même après séjour de plusieurs semaines de tubes témoins à l'étuve au laboratoire. Si on admet que l'origine des cultures secondaires soit une forme filtrante de microbes non filtrants et si, les faits que nous avançons avec prudence se trouvaient vérifiés, il faudrait admettre que ces formes filtrantes sont plus facilement détruites par l'organisme que les formes non filtrantes.

En revanche, cette technique de l'auto-bactériophage présente trois avantages certains; nous avons quelques scrupules à insister sur le premier mais il n'en est pas moins vrai que nous sommes étonnés de la légèreté avec laquelle on fait parfois le diagnostic de colibacillose. Dans certains cas, aucun examen bactériologique n'est fait; dans d'autres, il s'agit d'examens faits sans aucune précaution aseptique dans des vases non nettoyés où l'on trouve la flore

microbienne la plus variée depuis les microbes de fermentation des urines jusqu'à la flore du vagin ou de l'anus. Dans le premier cas, on qualifie de colibacillose ce qui peut être n'importe quelle cystite ou un trouble fonctionnel quelconque. Dans le deuxième cas, une identification bactérienne aussi simple que celle dont on se contente trop souvent est purement aléatoire. Nous insistons sur la présence au meat ou à la vulve de germes qui simulent grossièrement le colibacille et si même il s'agit de ce microbe, il peut venir du col utérin ou d'ailleurs sans avoir touché la voie urinaire.

Nous ne pouvons pas apporter de statistique précise à l'appui de nos dires, mais nous considérons que ces faux diagnostics de colibacillose par absence d'examen bactériologique ou examen sur des urines non prélevées aseptiquement sont fréquents; d'autre part, même si les urines sont prélevées aseptiquement il faut se méfier non seulement d'infections à d'autres germes que le colibacille mais de son association possible à la tuberculose ou à tout autre microbe. Enfin, l'examen morphologique ne suffit pas et nous rappelons les observations de LEVIEZ qui examinant des urines de malades atteints de forme les plus diverses de colibacillose pure a découvert au lieu de colibacilles, des bacilles typhiques et paratyphiques.

Le deuxième avantage de notre technique consiste à apprécier en quelque sorte la résistance du colibacille à la lyse que nous tentons. Nous avons l'im-

pression que les résultats thérapeutiques sont d'autant plus brillants qu'il s'agit de cas où la lyse « in vitro » a été obtenue le plus rapidement. Dans les cas où nous avons obtenu la lyse péniblement (obs. 3 et 5) nous n'avons obtenu que des échecs; il est juste de dire que les observations sont défavorables pour les raisons que nous avons déjà exposées.

Le troisième avantage de l'auto-bactériophage consiste à avoir à sa disposition de grandes quantités de principe lytique. Nous attachons en effet, une importance considérable non seulement au haut pouvoir lytique du principe mais encore à sa quantité. Si on nous laisse paraître adopter un instant la théorie de D'HÉRELLE nous dirons qu'il se produit un phénomène analogue à l'infection expérimentale des animaux. Nous savons en effet et cela est bien évident du reste que l'animal est tué d'autant plus vite qu'on lui fait une injection plus massive de germes à une virulence donnée. Nous pensons que le bactériophage se comporte de même; cette technique des hautes doses n'offre aucun danger. D'autre part, il faut du reste poursuivre le colibacille là où il est, ce qui nous conduit à insister sur la nécessité dans certains cas de pyélonéphrite de l'injection au niveau même du bassinot après cystoscopie et cathétérisme urétéral.

Nous ne nous sommes pas cru autorisés à publier une observation que nous avons suivie à notre passage dans une clinique de voies urinaires car nous n'y étions pas autorisés et nous manquons mainte-

nant des précisions nécessaires pour la publication d'une observation discutable. Il s'agissait d'une pyélonéphrite traitée par des lavages du bassinot, par cathétérisme des uretères et guérie rapidement et sans aucune complication.

Enfin, les mêmes principes nous amènent à penser qu'il vaut mieux injecter la dose au total en 2 ou 3 applications au plus, faites au maximum à 24 heures d'intervalle. Nous ne comprenons pas l'intérêt qu'il y a, à poursuivre un traitement au bactériophage. Cette poursuite d'une exaltation de sa virulence « *in vivo* » nous paraît vaine. Un de nos gros arguments pour notre façon de voir est apporté par notre obs. 1; nous rappelons que dans cette observation, il s'agissait d'une malade qui avait été traitée à peu près uniquement par des instillations intra-vésicales. On aurait pu penser que dans ces conditions, le bactériophage aurait été éliminé ensuite par les urines; or, on a retrouvé dans ses urines un bactériophage virulent plus de trois mois après son injection. Ce bactériophage avait gardé une virulence moindre que celle qu'il possédait lors de son injection mais égale à celle d'un stock-bactériophage. Cette observation est unique dans notre statistique, mais il faut remarquer que dans nos conditions de travail, on ne pouvait utilement la rechercher que sur des sujets d'étude. En effet, pour administrer une telle preuve il faut, étant données les variations des colibacilles vis-à-vis du bactériophage, se donner la peine de conserver la souche microbienne du malade et ex-

périmer les urines sur cette même souche. Nous regrettons de n'avoir pu renouveler l'expérience mais les longues guérisons cliniques de nos malades sont de nature à nous montrer l'efficacité du bactériophage.

Cependant, il faut prendre en considération nos échecs. Nous sommes sévères en appelant ces cas des échecs. On a toujours obtenu à défaut de la disparition de la pyurie, celle des symptômes généraux et locaux. Dans ces 6 cas nous avons, un cancer de l'urèthre avec sténose du col, une sténose du col, une cystite tuberculeuse et trois grossesses; dans tous ces cas, on ne peut pas ne pas être frappé de voir qu'il s'agit de malades qui avaient soit des lésions anatomiques, soit des états gravidiques, en un mot un obstacle à l'excrétion de l'urine. Il est évident que dans tous les cas où il peut être levé, il faut le faire.

Le bactériophage ne peut pas être considéré comme un guérisseur à tout faire, qu'il suffit d'appliquer pour guérir les malades. Souvent le bactériophage doit se faire aider du chirurgien mais dans tous les cas l'auto-bactériophage se montrera comme nous croyons l'avoir démontré, le bactéricide le plus sûr, le plus fidèle et le moins dangereux.

CONCLUSIONS

Nous avons suivi une technique constante d'isolement du colibacille sur urines fraîchement sondées, d'une façon aseptique après lavage de la vulve et du meat. Nous l'avons isolé et identifié par les procédés bactériologiques usuels. Nous avons suivi comme technique de traitement par le bactériophage, l'injection de quantités importantes, 30 à 40 cc. en 2 ou 3 jours dans la vessie, le rectum (par la sonde de Chatel-Guyon) et ingestion. Pas de médicaments chimiques dans le cours du traitement, on alcalinise les urines. Nous avons quelquefois complété cette technique par l'ingestion de vaccins buvables à colibacilles.

I. Le colibacille s'est souvent montré hétéromorphe dans les cultures. Très rarement il s'est montré réceptif à l'action du bactériophage au premier passage, il a fallu exalter la virulence. Nos résultats ont été d'autant meilleurs que le colibacille s'est montré immédiatement réceptif au bactériophage. Dans tous les cas, on n'a jamais eu de réactions violentes, ni d'exaltation secondaire du colibacille.

II. Nous avons injecté des préparations qui donnaient des cultures secondaires, une fois remises à l'étuve. Le résultat fut le même que lorsque nous n'avions pas de cultures secondaires.

III. Le bactériophage a toujours apporté, si pas la guérison, tout au moins une amélioration. Mais sa valeur thérapeutique ne s'affirme que lorsqu'il n'y a aucun obstacle à la miction ou à l'excrétion des urines. Il y a récurrence si on ne lève pas cet obstacle. Dans les cas de pyélonéphrite, le bactériophage doit être mis « loco dolenti » par cathétérisme urétéral.

IV. Nous pensons que la technique d'un auto-bactériophage présente les avantages suivants sur l'usage des stock-bactériophages :

1° Bonne identification du germe.

2° Meilleure adaptation du bactériophage au colibacille.

V. Nous n'avons pas une expérience suffisante de la sérothérapie anti-colibacillaire. Mais par contre nos résultats par auto-vaccin sont satisfaisants; il faut reconnaître que nous en faisons l'application sur des formes atténuées de cystite, ayant réservé le bactériophage pour des formes plus marquées.

VI. Le traitement au bactériophage nous semble très supérieur à la chimiothérapie. De plus il ne s'agit pas d'une cure passagère, puisque plusieurs

mois après la cessation du traitement, nous retrouvons le bactériophage dans la vessie. Donc, de tous les procédés de traitement, le moins dangereux, le plus sûr, le moins dispendieux est l'application thérapeutique du bactériophage.

Le Président de la Thèse,

BEZANÇON.

Le Doyen,

G. ROUSSY.

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ARLOING, DUFOUR, BOUVIER et SEMPIÉ. — *CR. Soc. Med.*, Lyon 1924.
- ASHESHOV. — *C. R. Soc. Biol.*, 1923, p. 118-89.
- BASSET (A.). — *Gazette Médicale*, Limoges, Avril 1933.
- BECKERICH et HAUDUROY. — Le bactériophage dans le traitement de la fièvre typhoïde (*C. R. Soc. Biol.*, p. 168, 21 janvier 1922).
- BORDET et CIUCA. — Exsudats leucocytaires et Autolyse microbienne transmissible. (*C. R. Soc. Biol.*, 9 octobre 1920, p. 1293). *C. R. Soc. Biol.*, 1920, p. 1296-83.
- CHEVASSU. — La sérothérapie antocilibacillaire chez les colibacilluriques (*Congrès français de thérapeutique*, Paris, 1933).
- COCHARD. — *Thèse Paris*, 1930.
- DA COSTA CRUZ. — *C. R. Soc. Biol.*, 1924, p. 845-91.
- DALSACE. — *Thèse, Paris*, 1925.
- DAVISON. — *J. Bact.*, 1923, 7, 475.
- DEBRÉ, HAGUENAU. — *C. R. Soc. Biol.*, 1920, 83, p. 1348.
- DUMAS. — Sur la présence du bactériophage dans la terre, dans l'eau, dans l'intestin. (*C. R. Soc. Biol.*, p. 1314, 20 oct. 1920).
- ELIAVA. — *C. R. Soc. Biol.*, p. 139, 85.
- ELIAVA et POZERSKI. — *C. R. Soc. Biol.*, 1921, p. 139, 25 juin.

- FISCH. — Stade intestinal de la colibacillose. (*Arch. urol. de Necker*, T. VI, Sept. 1929, p. 445). Colibacille et pseudo-streptocoque. (*Journ. d'Urologie*, 4 avril, p. 353).
- GAUME. — Tuberculose rénale à masque de colibacillose. (*Arch. Urol. de Necker*, 2 déc. 1931, p. 183, Fasc. 2).
- GRATIA. — *C. R. Soc. Biol.* 1921, p. 750, 84. Identité du phénomène de Twort et du phénomène de d'Hérelle. (*C. R. Soc. Biol.*, 1921, p. 25, 85).
- GRATIA et JAUMAIN. — *C. R. Soc. Biol.*, 12 novembre 1921, p. 892, 85.
- HAUDUROY. — *J. Phys. Path. gen.*, 1924, p. 904, 22.
- D'HERELLE. — Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques. (*C. R. Ac. Sciences* 1917, p. 373, 165). *C. R. Soc. Biol.*, 1919, p. 1237, 82. Sur la résistance des bactéries à l'action du microbe bactériophage. (*C. R. Soc. Biol.*, 1920, p. 97-83). Etiologie des maladies d'origine intestinale. (*C. R. Ac. Sciences*, 5 janv. 1920, p. 170, 72).
- D'HERELLE. — Le bactériophage et son comportement (Edit. Masson, Paris, 1926).
- HEITZ-BOYER. — La vaccinothérapie de la colibacillose dans le syndrome entero rénal. (*Journal Médical français*, Mai 1929).
- KABESHIMA. — *C. R. Soc. Biol.*, 28 fév. 1920, p. 219, 83.
- LEGUEU. — Discussion (*Congrès de Madrid*, 1930).
- LEGUEU et DOSSOT. — La vaccinothérapie en urologie. (*Le Monde Médical*, 15 fév. 1937, p. 73, 875).
- LEGUEU et FISCH. — L'étape sanguine du colibacille. (*Soc. Fr. d'Urol.*, 18 mars 1929).
- LEVENT. — *Gaz. des Hôpitaux*, 28 août 1926, p. 112.
- LEVIEZ. — La para-typho-colibacillurie. (*Journ. d'Urol.*, 4 avril 1935, p. 289, 39).
- MICHON. — Le traitement des infections urinaires à colibacilles par le bactériophage. (*Paris Médical*, 18 oct. 1930, p. 356, 42).

ROY. — *Thèse, Paris*, 1936.

SAUVE. — *C. R. Société Chirurg.*, 5 mars 1930.

STROMINGER. — La colibacillose. Etude clinique et thérapeutique (Masson, Paris 1925).

TWORT. — *The Lancet* (4 déc. 1915, T. II, p. 1241).

VEDRENNE. — *Thèse, Paris*, 1922.

VINCENT. — Pluralité des toxines du coli (*Acad. des Sciences*, 1925).

